

## Ανθρώπινα παράσιτα *Demodex* (*Demodex folliculorum* και *Demodex brevis*) και Δεμοδήκωση

Άννα Δανάη Πανοπούλου, Αλεξάνδρα Ιερωνυμάκη, Στέλλα-Ευγενία Χρυσού  
Μικροβιολογικό Εργαστήριο Νοσοκομείου Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων «Ανδρέας Συγγρός», Αθήνα



### Περίληψη

Τα παράσιτα *Demodex* είναι υποχρεωτικά εκτοπαράσιτα που βρίσκονται στους σμηγματογόνους αδένες και τους θυλάκους των τριχών, κυρίως της κεφαλής και του προσώπου στον άνθρωπο. Αποτελούν τους μεγαλύτερους και πολυπλοκότερους οργανισμούς της μικροχλωρίδας του δέρματος. Τα δύο είδη που συνήθως εντοπίζονται στον άνθρωπο και ταυτοποιήθηκαν είναι το *Demodex folliculorum* και το *Demodex brevis*. Η προσβολή με ακάρεα *Demodex* είναι συχνή. Η συχνότητα εμφάνισης τους σε υγιείς ενήλικες κυμαίνεται από 20 - 100% σε πυκνότητα που δεν ξεπερνά συνήθως τα 5 παράσιτα/cm<sup>2</sup>. Η παθογόνος δράση τους ως αίτιο δερματοπαθειών στον άνθρωπο εγείρει συνεχείς προβληματισμούς. Ο τρόπος με τον οποίο αλληλεπιδρούν με τη φυσική και επίκτητη ανοσία είναι άγνωστος. Τα είδη των ακάρεων *Demodex* έχουν βρεθεί σε δερματικές βλάβες, όμως η νόσος από *Demodex* δεν έχει γίνει αποδεκτή ως οντότητα. Υπάρχουν πειστικές αναφορές για βλεφαρίτιδα, θυλακίτιδα, δερματίτιδα τύπου ροδόχρου ακμής, θυλακίωση πιτυρίαση, δερματίτιδα προσώπου, περιστοματική/περικογχική δερματίτιδα, αποστήματα και θυλακίτιδα τριχωτού (αλωπεκία ανδρογεννητικού τύπου) από *Demodex* που ανταποκρίνονται

στην εξάλειψη των ακάρεων. Μερικές βλάβες που προσομοιάζουν σε ροδόχρου ακμή μπορεί επίσης να προκληθούν από *Demodex*. Όλες οι δερματικές παθήσεις που προκαλούνται από τα ακάρεα *Demodex* συνοπτικά αναφέρονται με τον όρο δεμοδήκωση ή δεμοδησίδωση. Οι δερματολόγοι δεν έχουν κατορθώσει ακόμη να συμφωνήσουν ως προς το παθογενετικό δυναμικό αυτών των ακάρεων. Το ερώτημα εάν είναι περισσότερο συμβιωτικά παράσιτα τα οποία συμπτωματικά ανευρίσκονται σε δερματοπάθειες ή εάν αποτελούν την πραγματική αιτία αυτών, παραμένει αμφιλεγόμενο. Η μελέτη της μικροχλωρίδας του ανθρώπινου δέρματος σε σχέση με τις δερματικές νόσους επιβάλλει την καλύτερη κατανόηση του ρόλου των ακάρεων *Demodex* και μπορεί να βοηθήσει στην έγκαιρη διάγνωση και στην καλύτερη αντιμετώπισή τους.



### Λέξεις κλειδιά

ακάρεα *Demodex*, εκτοπάρασιτα, δεμοδήκωση, δερματοπάθειες

### Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Άννα Δανάη Πανοπούλου

Ακροπόλεως 55,

121 31 Περιστέρι

Τηλ.: 6976 368685

e-mail: panopoulouad@gmail.com

## Εισαγωγή

Ο όρος ανθρώπινη δεμοδήκωση αναφέρεται στις δερματικές παθήσεις που προκαλούνται από την παρουσία των δύο ειδών *Demodex*, *Demodex folliculorum* (*D. folliculorum*) και *Demodex brevis* (*D. brevis*), που αφορά τους σημηματογόνους αδένες και τους θυλάκους των τριχών, κυρίως της κεφαλής και του προσώπου<sup>1</sup>. Τα ανθρώπινα ακάρεα *Demodex* (*D. folliculorum* και *D. brevis*) είναι οι μεγαλύτεροι και οι πλέον σύνθετοι οργανισμοί της χλωρίδας του δέρματος. Η παθογένεση της δεμοδήκωσης και η απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος του ανθρώπινου οργανισμού στην εισβολή του ακάρεος είναι ελλιπώς κατανοητά μέχρι σήμερα<sup>2</sup>. Τα παράσιτα *Demodex* (*Demodex folliculorum* και *Demodex brevis*) ανήκουν ταξινομικά στο Βασίλειο: *Animalia*, Συνομοταξία: *Arthropoda*, Ομοταξία: *Arachnida*, Τάξη: *Acarina*, Οικογένεια: *Demodicidae* και είναι υποχρεωτικά εκτοπαράσιτα.<sup>3</sup> Η ορθή ταξινόμησή τους στα ακάρεα έγινε το έτος 1842 από τον δερματολόγο Carl Gustav Theodor Simon για το *D. folliculorum*<sup>4</sup> και η αναγνώριση του *D. brevis* από τον Akbulatona το έτος 1963.<sup>5</sup> Από τα δύο είδη που παρασιτούν στον άνθρωπο, το *D. folliculorum* ανευρίσκεται συνήθως στους θυλάκους των τριχών, ενώ το μικρότερο σε μέγεθος *D. brevis* προσβάλλει τους σημηματογόνους αδένες.<sup>6,7</sup>

Η παρουσία των ειδών *Demodex* σε χαμηλές συγκεντρώσεις στο υγιές δέρμα αποτελεί συχνό φαινόμενο και συνήθως παραμένει ασυμπτωματική.<sup>8</sup> Αντίθετα,

υψηλές συγκεντρώσεις των ακάρεων έχουν παρατηρηθεί στο δέρμα ασθενών με ποικιλία δερματοπαθειών, μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνονται η βλατιδοφλυκταινώδης ροδόχρου ακμή,<sup>9,10</sup> η θυλακίωδης πιτυρίαση<sup>11</sup> και η περιστοματική δερματίτιδα,<sup>12</sup> καθώς και σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή (από νοσήματα ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα).<sup>13,14</sup> Τέλος, υψηλές συγκεντρώσεις των δύο ειδών *Demodex* έχουν παρατηρηθεί σε ορισμένες γυναίκες κατά τη διάρκεια της κύησης.<sup>15</sup>

## Μορφολογία

Τα ενήλικα *D. folliculorum* και *D. brevis* αρσενικά και θηλυκά παράσιτα δύνανται να αναγνωρισθούν μορφολογικά με μικροσκοπική εξέταση βάσει του μεγέθους τους (τα θηλυκά παράσιτα είναι μεγαλύτερα) και των γεννητικών τους οργάνων.<sup>16,17</sup> Το ενήλικο *D. folliculorum* είναι 0,30 - 0,44 mm σε μήκος και το *D. brevis* είναι 0,15- 0,24mm, με τα θηλυκά μεγαλύτερα από τα αρσενικά.<sup>18</sup> Τα ώριμα ακάρεα έχουν σκωληκοειδή εμφάνιση και διαθέτουν ένα επίμηκες σώμα που αποτελείται από δύο ενωμένα τμήματα. (Εικόνα 1(α), 1(β)). Το πρώτο τμήμα είναι το οπισθόσωμα, που καλύπτει τα 7/10 του συνολικού μήκους του *D. folliculorum* και τα 2/3 του *D. brevis* αντίστοιχα. Το οπισθόσωμα συνίσταται από την κοιλιά, η οποία φέρει δακτυλιοειδείς εντομές, και μια στρογγυλή ουρά.<sup>19,20</sup> Το δεύτερο τμήμα, γνωστό ως πρόσσωμα, περιλαμβάνει την κεφαλή και το θώρακα. Στην κεφαλή βρίσκεται το γνα-

θόσωμα (στόμα του ακάρεος) που διαθέτει αιχμηρό άκρο, με τη βοήθεια του οποίου το παράσιτο εξασφαλίζει την τροφή του με δερματικά κύτταρα, ορμόνες και σμήγμα που συσσωρεύονται στο θύλακα της τρίχας.<sup>18,19,20</sup> Ο θώρακας φέρει τέσσερα ζεύγη ποδών, με τη βοήθεια των οποίων τα ακάρεα κινούνται και καθίστανται ικανά να αναπτύσσουν ταχύτητα από 8 έως 16mm/h, κινούμενα στους θύλακες των τριχών κυρίως τη νύχτα, καθώς ο έντονος φωτισμός της ημέρας δρα ανασταλτικά στην κίνηση αυτών.<sup>20,21</sup> Εξωτερικά το παράσιτο καλύπτεται από σκληρό περίβλημα, τον χιτινώδη εξωσκελετό με τη βοήθεια του οποίου συγκρατείται στον θύλακα της τρίχας.<sup>19</sup>

### Κύκλος ζωής

Η γονιμοποίηση των ακάρεων *Demodex* πραγματοποιείται στην είσοδο των θυλάκων των τριχών (κοντά στην επιφάνεια του δέρματος) και τα θηλυκά ακάρεα αμφοτέρων των ειδών εναποθέτουν τα γονιμοποιημένα ωάρια στις βαθύτερες περιοχές της τριχοσμηγματογόνου μονάδας.<sup>19</sup> Τα ωάρια εκκολάπτονται μετά από 2-3 ημέρες και εξελίσσονται διαδοχικά από προνύμφες και πρωτονύμφες με τρία ζεύγη ποδών, σε νύμφες και ενήλικα ακάρεα, με τέσσερα ζεύγη ποδών.<sup>19</sup> Η χρονική διάρκεια κάθε σταδίου εξέλιξης έχει ως εξής: προνύμφη 1,5 ημέρα, πρωτονύμφη 3 ημέρες, νύμφη 2,5 ημέρες και ενήλικο άκαρι 5 ημέρες. Ο κύκλος ζωής των ακάρεων διαρκεί περίπου 14,5 ημέρες,<sup>7</sup> ενώ η συνολική διάρκεια ζωής των ακάρεων *Demodex* είναι μερικές εβδομάδες. Μετά το θάνατό τους, τα νεκρά ακάρεα αποσυντίθενται στο εσωτερικό των θυλάκων των τριχών ή των σμηγματογόνων αδένων.<sup>22</sup>

### Θέσεις εντόπισης

Τα ακάρεα *Demodex* ανευρίσκονται σε όλες τις περιοχές του ανθρώπινου δέρματος, δείχνοντας ιδιαίτερη προτίμηση σε περιοχές του σώματος με αυξημένη παραγωγή σμήγματος.<sup>17,23</sup> Η συνηθέστερη θέση εντόπισης είναι το πρόσωπο (παιδιά, μύτη, πηγούνι, μέτωπο, κρόταφοι, βλεφαρίδες, φρύδια, ρινοχειλικές πτυχές, περιοχές γύρω από το στόμα). Ωστόσο, έχουν εντοπισθεί και στην περιοχή του έξω ακουστικού πόρου, στην κεφαλή σε άτομα με ανδρογεννητικού τύπου αλωπεκία, στο λαιμό και στο στήθος.<sup>17,24,25</sup> Έχουν επίσης ανευρεθεί στο πέος, το εφήβαιο, τους γλουτούς, καθώς και σε έκτοπους σμηγματογόνους αδένες στο στοματικό βλεννογόνο.<sup>18,26</sup> Η κατανομή των παρασίτων στο ανθρώπινο σώμα σε σχέση με το είδος αφορά κυρίως το πρόσωπο για το *D. folliculorum*, ενώ το *D. brevis* βρίσκεται συχνότερα στο λαιμό και το στήθος.<sup>27</sup> Η προσβολή από *D. folliculorum* είναι συχνότερη από ότι από *D. brevis*, αλλά το τελευταίο παρουσιάζει ευρύτερη κατανομή στο σώμα.<sup>6</sup>

### Προσβολή από ακάρεα *Demodex* ανά ηλικία και φύλο

Ο αριθμός των ακάρεων *Demodex* που ανευρίσκεται σε περιοχές του ανθρώπινου δέρματος αυξάνεται προοδευτικά της ηλικίας του ξενιστή. Η πυκνότητα ακάρεων *Demodex* ανά cm<sup>2</sup> δέρματος είναι αρκετά υψηλή στην ηλικία των 30-60 ετών, υψηλότερη συγκριτικά με την ηλικία 12-30 ετών καθώς και με την ηλικία άνω των 60 ετών. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στη διαφορετική ποιότητα και λειτουργικότητα του σμήγματος



Εικόνα 1

Εκτοπαράσιτο *Demodex* σε ξέσματα δέρματος μετά από κατεργασία με KOH 10% (α) μεγέθυνση x400, (β) μεγέθυνση x100



στις διάφορες ηλικίες.<sup>28</sup> Σε ηλικίες 50 ετών ανευρίσκονται σε ποσοστό 80-100% και σε πυκνότητα  $\leq 5$  ανά  $\text{cm}^2$  δέρματος.<sup>23,29</sup>

Τα νεογνά προσβάλλονται πιθανότατα σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά τη γέννηση μέσω της άμεσης επαφής.<sup>9</sup> Τα ακάρεα *Demodex* πιστεύεται ότι ανευρίσκονται σποραδικά στα παιδιά και τους εφήβους.<sup>30</sup> Πιθανόν ευθύνεται η μικρή παραγωγή σμήγματος κατά την παιδική ηλικία,<sup>9</sup> ενώ στους έφηβους ακνεϊκούς ασθενείς αλλαγές στη σύνθεση του σμήγματος δεν επιτρέπουν την ανάπτυξη των ακάρεων.<sup>31</sup> Οι λίγες βιβλιογραφικές αναφορές για τη δεμοδήκωση στην παιδική ηλικία τη συσχετίζουν με λευχαιμία<sup>32</sup> ή λοίμωξη από HIV.<sup>33</sup> Η συχνότητα προσβολής με ακάρεα *Demodex* δεν παρουσιάζει διαφορές στα δύο φύλα σε όλες τις ηλικιακές ομάδες.<sup>29</sup>

## Μετάδοση

Ο κύκλος ζωής των παρασίτων αυτών είναι περιορισμένος εκτός ανθρωπίνου σώματος, καθώς είναι εύαλτα στην αφυδάτωση. Η άμεση επαφή είναι απαραίτητη για την μετάδοση των ακάρεων *Demodex* από άτομο σε άτομο. Κατά συνέπεια, μία αποτελεσματική αγωγή στην εξάλειψη της μόλυνσης από *Demodex* θα έπρεπε να περιλαμβάνει τόσο τη θανάτωση όσο και την πρόληψη της αναπαραγωγής τους και της μετάδοσής τους.<sup>24</sup>

## Διάγνωση

Η οριστική διάγνωση της δεμοδήκωσης απαιτεί συμβατή κλινική εικόνα και παρουσία  $\geq 5$  ακάρεων ανά  $\text{cm}^2$  δέρματος.<sup>10,28</sup> Οι Forton και Seys το 1993 πρότειναν την πυκνότητα των 5 ακάρεων και άνω ανά  $\text{cm}^2$  δέρματος ως διαγνωστικό κριτήριο,<sup>10</sup> ενώ οι Erbagci και Ozgoztasi το 1998 εισηγήθηκαν ότι μία συγκεκριμένη πυκνότητα ενδεχομένως να μην αποτελεί κατάλληλο κριτήριο για τη διάγνωση της δεμοδήκωσης.<sup>34</sup>

Οριστική διάγνωση μπορεί να τεθεί με:

- άμεση μικροσκοπική εξέταση δειγμάτων (λέπια – ξέσματα δέρματος) μετά από κατεργασία με KOH 40%.<sup>35</sup>
- τυποποιημένη βιοψία επιφάνειας δέρματος (Standardized Skin Surface Biopsy - SSSB).<sup>36</sup>

Η βιοψία SSSB με την εφαρμογή κυανοακρυλικής κόλλας προτιμάται επειδή πρόκειται για μη επεμβατική μέθοδο που επιτρέπει τη συλλογή του ανώτερου τμήματος της κερατίνης στιβάδας και του περιεχομένου του τριχοσμηματογόνου θύλακα όπου τα ακάρεα *Demodex* ανευρίσκονται. Η τεχνική αυτή επιτρέπει επίσης την παρακολούθηση των ακάρεων *Demodex* κατά το

χρονικό διάστημα χορήγησης θεραπείας και μετά το πέρας αυτής.<sup>8</sup>

Η ανεύρεση ενός ακάρεος περιστασιακά είναι άνευ σημασίας, αλλά η ανεύρεση 5 ή περισσότερων σε ένα μόνο πεδίο ή πάνω από 5 ανά  $\text{cm}^2$  στην SSSB έχει σίγουρα παθολογικό χαρακτήρα.<sup>2,35,36</sup>

## Παθογένεια

Η παθογένεια της ανθρωπίνης δεμοδήκωσης παραμένει αδιευκρίνιστη. Αρκετοί παθογενετικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί:<sup>8,9</sup>

- Μηχανική απόφραξη των θυλάκων των τριχών και των πόρων των σμηγματογόνων αδένων τόσο από τα ίδια τα παράσιτα όσο και από την επαγόμενη αντιδραστική υπερκεράτωση και επιθηλιακή υπερπλασία.<sup>9</sup>
- Ο ρόλος των παρασίτων ως διαβιβαστές βακτηρίων, όπως σπόρια μυκήτων, σταφυλόκοκκοι και στρεπτόκοκκοι της χλωρίδας του δέρματος και *Bacillus oleronius*.<sup>23,24</sup> Έχει προταθεί ότι τα παράσιτα μπορεί να δρουν ως διαβιβαστές, μεταφέροντας κοινή μικροβιακή χλωρίδα,<sup>37</sup> όπως ο *Staphylococcus albus*, ο οποίος μπορεί να μεταφέρεται από θύλακα σε θύλακα μέσω των παρασίτων. Υπεραντιγόνα παραγόμενα από σταφυλοκόκκους και στρεπτοκόκκους της χλωρίδας του δέρματος που εμπλέκονται στην παθογένεια ποικίλων νοσημάτων, ενδέχεται να ενοχοποιούνται στην πρόκληση της ροδόχρου ακμής.<sup>24</sup> Το 2007 οι Lacey και συν. απομόνωσαν τον *Bacillus oleronius* από το εσωτερικό των παρασίτων *Demodex* σε έναν ασθενή με ροδόχρου ακμή.<sup>38</sup> Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε στον ορό 6 ασθενών με βλατιδοφυκταινώδη ροδόχρου ακμή η παρουσία αντισωμάτων έναντι δύο προφλεγμονωδών πρωτεϊνών 62-kDa και 83-kDa που παράγονται από το βακτήριο *Bacillus oleronius*. Το γεγονός αυτό πιθανά υποδεικνύει την παρουσία ενός νέου παθογενετικού μηχανισμού στην πρόκληση ροδόχρου ακμής, στον οποίον συμμετέχουν τα *Demodex* και ο *Bacillus oleronius* μέσω συμβιωτικής σχέσης.<sup>24</sup> Η υπόθεση αυτή έχει αμφισβητηθεί από άλλους ερευνητές. Οι O'Reilly και συν. πρόσφατα παρατήρησαν την παρουσία στον ορό αντισωμάτων έναντι αντιγόνων του *Bacillus oleronius* σε υγιή άτομα χωρίς εμφανή ροδόχρου ακμή σε ποσοστό 40%, σε αντίθεση με τον ορό ασθενών αρχικού σταδίου ροδόχρου ακμής, όπου τα αντισώματα απουσίαζαν σε ποσοστό 20%.<sup>39</sup> Η μελέτη αυτή θέτει υπό αμφισβήτηση τον αιτιολογικό ρόλο αυτών των βακτηρίων στη φλεγμονώδη διεργασία. Σε μελέτη για τη χρόνια βλεφαρίτιδα που σχετίζεται με τα ακάρεα *Demodex*,



σε καλλιέργειες βλεφαρίδων ανευρέθη ο *Bacillus oleronius* σε 5 από τα 30 υγιή άτομα και σε 2 από τους 15 ασθενείς με βλεφαρίτιδα. Η ανευρεθείσα συχνότητα ενδεχομένως υποδηλώνει μια χαμηλή παθογονικότητα των στελεχών στην ανάπτυξη χρόνιας φλεγμονής.<sup>40</sup> Αυτό που μένει να καθοριστεί είναι εάν ο *Bacillus oleronius* υπάρχει σε όλα τα ακάρεα *Demodex* ή μόνο σε αυτά που είναι ενεργά, καθώς και το εάν βακτήρια και ακάρεα απλά συμβιώνουν ή δρουν ως παθογόνα στην έναρξη ή τη διατήρηση της δερματικής φλεγμονής.<sup>2</sup>

- Κοκκιωματώδης αντίδραση έναντι του χιτινώδους εξωσκελετού των παρασίτων που δρα ως ξένο σώμα.<sup>9</sup>
- Ενεργοποίηση της χυμικής και κυτταρικής ανοσιακής απάντησης στα παράσιτα και τα προϊόντα τους.<sup>9</sup> Οι Georgala και συν. έχουν διατυπώσει την πιθανότητα εμφάνισης αντίδρασης υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου (τύπου IV αντίδραση υπερευαισθησίας) σε άγνωστο αντιγόνο θυλακικής ή παρασιτικής προέλευσης για την παθογένεια της δεμοδήκωσης.<sup>41</sup>

## Δεμοδήκωση – Κλινικές εκδηλώσεις

Η κλινική μορφή της δεμοδήκωσης που εκδηλώνεται στον κάθε άνθρωπο εξαρτάται από το βαθμό της παρασίτωσης-μόλυνσης από *Demodex*, τη χρονική διάρκεια της νόσου, την ηλικία και τη γενική κατάσταση υγείας του ασθενούς.<sup>8</sup> Ο όρος ανθρώπινη δεμοδήκωση αναφέρεται στη δερματική νόσο που αφορά στους σμηγματογόνους αδένες και τους θυλάκους των τριχών, κυρίως της κεφαλής και του προσώπου, και σχετίζεται με την παρουσία των δύο ειδών *Demodex* που προσβάλλουν τον άνθρωπο, το *D. folliculorum* και το *D. brevis*.<sup>1</sup> Δύο είναι οι κλινικές μορφές που μπορεί να παρατηρηθούν: η πρωτοπαθής και η δευτεροπαθής.

Τα διαγνωστικά κριτήρια που απαιτούνται για τον ορισμό της πρωτοπαθούς δεμοδήκωσης είναι τα ακόλουθα:

- Απουσία προϋπάρχουσας ή ταυτόχρονης φλεγμονώδους δερματοπάθειας, όπως ακμή, ροδόχρους ακμή, περιστοματική δερματίτιδα.
- Διαπίστωση ασυνήθιστης αύξησης του αποικισμού από τα ακάρεα *Demodex* στις δερματικές βλάβες μετά από άμεση εξέτασή τους.
- Υποχώρηση των συμπτωμάτων της νόσου μόνο μετά από κατάλληλη τοπική ή συστηματική αγωγή έναντι ακάρεων και όχι με τη χρήση αντιβιοτικών όπως οι μακρολίδες ή οι τετρακυκλίνες.<sup>1,36</sup>

Η πρωτοπαθής δεμοδήκωση κλινικά χαρακτηρίζεται από:

- Όψιμη έναρξη, συνήθως μετά την ηλικία των 40 ετών και κυρίως στους ηλικιωμένους,
- συμμετοχή του προσώπου, επηρεάζοντας τυπικά περιοχές όπως περιστοματική, περικογχική ή περιωτιαία,
- συνήθως μη συμμετρική κατανομή, ακανόνιστου σχήματος, με δορυφορικές βλάβες στην προσβεβλημένη περιοχή,
- συμμετοχή των θυλάκων,
- απουσία συμπτωμάτων ή ήπιος κνησμός.<sup>42</sup>

Ο όρος δευτεροπαθής δεμοδήκωση χρησιμοποιείται για να περιγράψει δερματικές βλάβες που σχετίζονται με παθολογική αύξηση των ακάρεων *Demodex* σε ασθενείς με άλλο γνωστό δερματικό ή συστηματικό νόσημα. Απαντάται συχνότερα σε βαριά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (λευχαιμία ή λοίμωξη από HIV)<sup>43,44</sup> και ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, τοπικά κορτικοστεροειδή ή τοπικούς αναστολείς καλσινευρίνης.<sup>45</sup> Άλλα νοσήματα σχετιζόμενα με δευτεροπαθή δεμοδήκωση, με λιγότερο σαφή μηχανισμό, περιλαμβάνουν ορισμένες φλεγμονώδεις δερματοπάθειες, όπως η περιστοματική δερματίτιδα,<sup>46</sup> η βλατιδοφλυκταινώδης ροδόχρους ακμή<sup>9</sup> και η σμηγματορροϊκή δερματίτιδα,<sup>47</sup> θεραπεία με αναστολείς EGFR,<sup>48</sup> όγκοι όπως το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα βλεφάρων και η σπογγοειδής μυκητίαση<sup>49,50</sup> χρόνια νεφρική ανεπάρκεια<sup>51</sup> και φωτοθεραπεία με υπεριώδη ακτινοβολία.<sup>52</sup>

Η δευτεροπαθής δεμοδήκωση μπορεί να εκδηλωθεί σε ηλικία κάτω των 40 ετών, με διάχυτη κατανομή στο πρόσωπο ή και με συμμετοχή του κορμού, παρουσιάζοντας μία περισσότερο εκτεταμένη φλεγμονή.<sup>2</sup>

## Δερματικές παθήσεις σχετιζόμενες με *Demodex*

### – Θυλακίωδης πιτυρίαση<sup>11,53</sup>

Η Θυλακίωδης Πιτυρίαση αφορά κυρίως γυναίκες και εκδηλώνεται με διάχυτο αλλά μόλις αντιληπτό ερύθημα προσώπου, με συνοδό αίσθημα κνησμού και καύσου, όπως επίσης με απολέπιση και μικρά βύσματα. Εκ του ιστορικού αναφέρεται εφαρμογή καλυντικών σκευασμάτων και ελλιπούς καθαρισμός προσώπου.<sup>24,54</sup> Ιστολογικά παρατηρείται διάχυτη, περιαιγειακή λεμφοκυτταρική διήθηση στην επιδερμίδα, χωρίς το σχηματισμό κοκκιωμάτων.<sup>8</sup>

### – Δερματίτιδα τύπου ροδόχρους ακμής<sup>55</sup>

Η δεμοδήκωση τύπου ροδόχρους ακμής εκδηλώνεται με ερύθημα, απολέπιση και βλατιδοφλυκταινες, μιμούμενη κλινικά την εικόνα της κοινής ροδόχρους ακμής.<sup>35</sup> Η αιφνίδια έναρξη, η ταχεία εξέλιξη και η απουσία ιστορικού επίμονου ερυθρήματος ή φωτοευαισθησίας, ο σμηγματορροϊκός τύπος δέρματος, το

αίσθημα καύσου και κνησμού, η απουσία σημαντικών τηλεαγγειεκτασιών καθώς επίσης και η μη συμμετρική κατανομή, η συμμετοχή των οφθαλμών, προηγηθείσα χρήση στεροειδών και κακή γενική κατάσταση υγείας (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης) συνηγορούν στη διάγνωση της δεμοδήκωσης.<sup>8</sup> Η ιστολογική εξέταση αποκαλύπτει μονοπύρνα κύτταρα με περιθυλακική φλεγμονώδη διήθηση και ενίοτε κοκκιωμάτωση με παρουσία CD4 T λεμφοκύτταρα, (CD8<5%), CD1a μακροφάγα (κύτταρα Langerhans) γύρω από τους προσβεβλημένους θυλάκους.<sup>41</sup>

– **Περιστοματική/περικογχική δερματίτιδα τύπου δεμοδήκωσης**<sup>53,56</sup>

– **Θυλακίτιδα τριχωτού κεφαλής**

Η δεμοδήκωση του τριχωτού της κεφαλής συμβαίνει συχνότερα σε ηλικιωμένους με ανδρογεννητικού τύπου αλωπεκία.<sup>57,58</sup> Συνοδεύεται από έντονη απολέπιση σχετιζόμενη με χρόνια φλεγμονή από παράσιτα *Demodex*.

– **Φλυκταινώδης θυλακίτιδα**<sup>59</sup>

– **Απόστημα σχετιζόμενο με *Demodex***<sup>60</sup>

– **Οφθαλμική δεμοδήκωση**

Στην οφθαλμική δεμοδήκωση περιλαμβάνονται η βλεφαρίτιδα και το χαλάζιο από *Demodex*, και λιγότερο συχνά η επιπεφυκίτιδα από *Demodex*.<sup>61,62</sup> (Εικόνα 2)

– **Ωτική δεμοδήκωση**

Στην ωτική δεμοδήκωση προσβάλλεται ο έξω ακουστικός πόρος ή η τυμπανική μεμβράνη από *Demodex*.<sup>63</sup>

## Θεραπεία

Η θεραπεία της ανθρώπινης δεμοδήκωσης βασίζεται μέχρι σήμερα κυρίως σε μεμονωμένες αναφορές περιπτώσεων. Παράγοντες που δυσχεραίνουν την επιλογή θεραπείας είναι:

– Αδυναμία καλλιέργειας των ειδών *Demodex*, με αποτέλεσμα αδυναμία ελέγχου της αποτελεσματικότητας των διαφόρων φαρμακευτικών ουσιών στην αντιμετώπιση του παρασίτου αλλά και καθορισμού της ελάχιστης ανασταλτικής πυκνότητας τους.

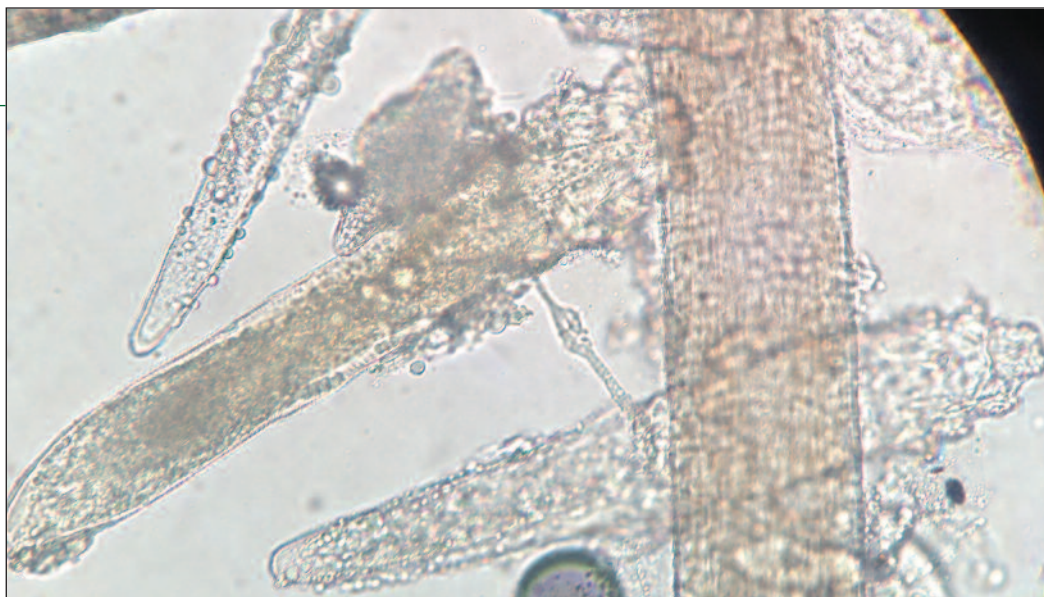
– Δυσχέρεια στην κλινική διάκριση μεταξύ πρωτοπαθούς δεμοδήκωσης και φλεγμονώδους νόσου (ροδόχρου ακμής με ή χωρίς την παρουσία δευτεροπαθούς δεμοδήκωσης).

– Διπλή δράση, αντιφλεγμονώδης και αντιμικροβιακή, των περισσότερων φαρμακευτικών παραγόντων.<sup>2</sup>

Για τη θεραπεία της ανθρώπινης δεμοδήκωσης έχουν χρησιμοποιηθεί μεταξύ άλλων η τοπική εφαρμογή περμεθρίνης (permethrin), μαλαθείου, λινδόνης (lindane) ή βενζοϊκού βενζολίου. Από του στόματος (per os) έχουν χορηγηθεί ιβερμεκτίνη και μετρονιδαζόλη.<sup>64</sup> Μεταξύ των χρησιμοποιούμενων φαρμάκων, η από του στόματος χορηγούμενη ιβερμεκτίνη σε εφάπαξ δόση 200μg/kg, μόνη ή σε συνδυασμό με τοπική χορήγηση περμεθρίνης, βενζοϊκού βενζολίου ή μετρονιδαζόλης αποτελεί την τρέχουσα θεραπεία εκλογής.<sup>2</sup> Τοπική χρήση αντιπαρασιτικών φαρμάκων όπως η περμεθρίνη 5%, το βενζοϊκό βενζόλιο 10-25%, το crotamiton 10%, η λινδόνη (lindane) 1% ή το μαλαθείο 0,5% που έχουν

**Εικόνα 2**

Ανεύρεση ακάρεων *Demodex* σε αφαιρεθείσα βλεφαρίδα



εγκριθεί για τη θεραπεία του *Sarcoptes scabiei*,<sup>65</sup> στη βιβλιογραφία των τελευταίων ετών πολύ λίγα στοιχεία αναφέρονται για την αποτελεσματικότητα τους στη θεραπεία της δεμοδήκωσης, με την υπεροχή του τοπικά χρησιμοποιούμενου βενζοϊκού βενζολίου 10% στην εξόντωση των ακάρεων *Demodex* να έχει παρατηρηθεί σε μικρό μόνο αριθμό ασθενών.<sup>36</sup> Δεν έχει διευκρινισθεί αν η θεραπεία της ροδόχρου ακμής με συστηματική χορήγηση χαμηλής δόσης τετρακυκλίνης ή μακρολίδης, τοπική χρήση αζελαϊκού οξέος ή τοπική χρήση μετρονιδαζόλης οφείλεται κυρίως στην αντιφλεγμονώδη δράση τους ή σε επιπρόσθετη μερική αντιπαρασιτική δράση.<sup>2</sup> Η υπόθεση ότι οι τετρακυκλίνες μπορούν να επηρεάσουν τον πολλαπλασιασμό των παρασίτων *Demodex* στοχεύοντας στον ενδοσυμβιωτικό με τα παράσιτα μικροοργανισμό *Bacillus oleronius* δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί.<sup>66</sup> Η αποτυχία των ανωτέρω θεραπειών δεν αποτελεί ασυνήθιστο φαινόμενο στην πρωτοπαθή δεμοδήκωση.<sup>67</sup> Η συστηματική χορήγηση μετρονιδαζόλης έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της δεμοδήκωσης, όπως και για τη θεραπεία της κοινής ροδόχρου ακμής, χωρίς όμως να έχουν ακόμη αποσαφηνισθεί η δοσολογία και ο μηχανισμός δράσης του φαρμάκου έναντι των παρασίτων.<sup>2,8</sup> Η

αποτελεσματικότητα της μετρονιδαζόλης δεν μπορεί να αποδοθεί στην αντιπαρασιτική της δράση διότι τα *Demodex* μπορούν να επιζήσουν *in vitro* σε πολύ υψηλές δόσεις του φαρμάκου που δεν μπορούν να επιτευχθούν *in vivo*.<sup>68</sup> Η δραστηριότητα του φαρμάκου θα μπορούσε να οφείλεται σε πιθανή αντιπαρασιτική δράση κάποιου από τους μεταβολίτες του (η μετρονιδαζόλη μετατρέπεται *in vivo* σε 5 τουλάχιστον μεταβολίτες με ισχυρή βιολογική δράση),<sup>69</sup> καθώς και στην αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση του φαρμάκου.<sup>55,68</sup>

## Συμπεράσματα

Η ανθρώπινη δεμοδήκωση εκδηλώνεται με την κλινική έκφανση της ασυμπτωματικής προσβολής του ανθρώπου από τα δύο είδη ακάρεων *Demodex*, *D. folliculorum* και *D. brevis*. Ο ρόλος των ακάρεων αυτών στην ανθρώπινη δεμοδήκωση πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν διότι μπορεί να παρουσιασθεί με πληθώρα κλινικών εκδηλώσεων υποδύμενες άλλες δερματοπάθειες και να βοηθήσει στην έγκαιρη πρόγνωση και την κατάλληλη θεραπεία.



## Summary

### Human Demodex mites (*Demodex Folliculorum* and *Demodex Brevis*) and Demodicosis

Anna Danai Panopoulou, Alexandra Ieronymaki, Stella Eugenia Chryssou

Laboratory of Biopathology, "Andrea Syggros" Hospital of cutaneous and venereal diseases, Athens

*Demodex* mites are obligatory human ectoparasites of the hair follicles and sebaceous glands, typically found on face and scalp. They are the largest and most complex organisms of the skin microflora. In humans only two species: *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* have been identified. Infestation with *Demodex* mites is common. In the adult population, these two *Demodex* species parasitize the normal skin with a prevalence of 20 - 100% and a usual density <5 mites/ cm<sup>2</sup>. Their potential as causative agents in the pathogenesis of human skin disorders causes continued speculation. Their interaction with the innate and adaptive immune system is unclear. *Demodex* mites have been found in skin lesions, but disease by *Demodex* has not been accepted as an entity. There are convincing reports of blepharitis, folliculitis, rosacea-like (rosaceiform) dermatitis, pityriasis folliculorum, *Demodex* facial dermatitis, perioral / periorbital dermatitis-like demodicosis, *Demodex* abscesses and scalp folliculitis (human demodectic alopecia)



by *Demodex*, which respond to agents that reduce *Demodex* numbers. Some lesions similar to rosacea may also be caused by *Demodex*. All cutaneous diseases caused by *Demodex* mites are clubbed under the term demodicosis or demodicidosis. Dermatologists have not been able to reach agreement concerning the pathogenetic potential of the mites. The question whether they are mere commensals coincidentally found in diseased skin or a real cause of human skin disorders remains controversial. With growing interest in the microflora of the human skin and its relevance to cutaneous health and disease, the role of this complex organism needs to be better understood.



### Key words

*Demodex* mites, ectoparasites, demodicosis, skin disorder

## Βιβλιογραφία

1. Plewig G, Kligman A M. *Acne and Rosacea*, 3rd edn. Berlin Heidelberg, Springer, 2000: 507-508.
2. Chen W, Plewig G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. *Br J Dermatol*, 2014; 170: 1219-1225.
3. Βακάλης Ν. *Ιατρική παρασιτολογία*. Ιατρικές Εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα, 2003-2004:10-12, 296-300.
4. Schaller M. Carl Gustav Theodor Simon (1810-1857). In: Löser C, Plewig G, Burgdorf WHC (eds). *Pantheon of dermatology: outstanding historical figures*. Berlin Heidelberg, Springer, 2013: 1039–1045.
5. Akbulatova LK. The pathogenic role of *Demodex* mite and the clinical form of demodicosis in man. *Vestn Dermatol Venerol*, 1963; 40: 57-61.
6. Aylesworth R, Vance C. *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* in cutaneous biopsies. *J Am Acad Dermatol*, 1982; 7: 583-589.
7. Spickett SG. Studies on *Demodex folliculorum* Simon. *Parasitology* 1961; 51: 181-192.
8. Baima B, Sticherling M. Demodicidosis Revisited. *Acta Derm Venereol* 2002; 82:3-6.
9. Bonnar E, Eustace P, Powell FC. The *Demodex* mite population in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 443-448.
10. Forton F, Seys B. Density of *Demodex folliculorum* in rosacea: a case- control study using standardized skin surface biopsy. *Br J Dermatol* 1993; 128: 650-659.
11. Forton FM. Papulopustular rosacea, skin immunity and *Demodex*: pityriasis folliculorum as a missing link. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 19-28.
12. Dolenc- Voljc M, Pohar M, Lunder T. Density of *Demodex folliculorum* in perioral dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 211-215.
13. Aquilina C, Viraben R, Sire S. Ivermectin- responsive *Demodex* infestation during Human Immunodeficiency Virus infection. *Dermatology* 2002; 205: 394-397.
14. Gerber PA, Kukova G, Buhren BA, Homey BI. Density of *Demodex folliculorum* in patients receiving epidermal growth factor receptor inhibitors. *Dermatology* 2011; 222: 144-147.
15. Aydingöz IE, Dervent B, Güney O. *Demodex folliculorum* in pregnancy. *Int J Dermatol* 2000; 39: 743-745.
16. Desch C, Nutting BW. *Demodex folliculorum* (Simon) and *D. brevis* Akbulatova of Man: Redescription and Reevaluation. *The Journal of Parasitology* 1972; 58: 169-177.
17. Nutting W. Hair follicle mites (Acari: Demodicidae) of man. *Int J Dermatol* 1976; 15: 79-97.
18. Rufli T, Mumcuoglu Y. The hair follicle mites *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis*: Biology and medical importance. A review. *Dermatologica* 1981; 162: 1–11.
19. Lacey N, Russell- Hallinan A, Powell, FC. Study of *Demodex* mites: Challenges and Solutions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016; 30: 764–775.
20. English FP. *Demodex folliculorum* and edema of the eyelash. *Br J Ophthalmol* 1971; 55: 742-746.
21. Norn MS. *Demodex folliculorum*. Incidence, regional distribution, pathogenicity. *Dan Med Bull* 1972; 18: 7-14.
22. Rather PA, Hassan I. Human *Demodex* mite: the versatile mite of dermatological importance. *Indian Journal of Dermatology* 2014; 59: 60-66.
23. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG. *Textbook of dermatology* 6th edition. Champion RH, Burton JL,



- Burns DA, eds. Vol.2. Blackwell science Ltd, Oxford, 1998: 1471-1473.
24. Lacey N, Kavanagh K, Tseng SCG. Under the lash: *Demodex* mites in human diseases. *Biochem* 2009; 31: 2-6.
  25. Gajewska J. Rosacea of common male baldness. *Br J Dermatol* 1975; 93: 63-66.
  26. Franklin CD, Underwood JCE. *Demodex* infestation of oral mucosal sebaceous glands. *Oral Surg* 1986; 61: 80-82.
  27. Forton F. *Demodex* and perifollicular inflammation in man: Review and report of 69 biopsies. *Ann Dermatol Venereol* 1986; 113: 1047-1058.
  28. Zhao Y, Peng Y, Wang X-I, Wu L, Wang M, Yan H et al. Facial dermatosis associated with *Demodex*: a case-control study. *J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol)* 2011; 12: 1008-1015.
  29. Bonnar E, Eustace P, Powell FC. *Demodex* mite in normal skin. *Lancet*, 1991; 337: 1168.
  30. Plewig G, Kligman A M. The role of *Demodex*. In: *Acne and Rosacea*, 2nd edn. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1993: 482-486.
  31. Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Strauss JS. Essential fatty acids and acne. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14:221-225.
  32. Silevis Smitt JH, Das PK, Van Ginkel CJW. Granulomatous perioral dermatitis (facial Afro-Caribbean childhood eruption, FACE). *Br J Dermatol* 1991; 125: 399.
  33. Frieden IJ, Prose NS, Fletcher V, et al. Granulomatous perioral dermatitis in children. *Arch Dermatol* 1989; 125: 369-373.
  34. Erbagci Z, Ozgoztasi O. The significance of *Demodex folliculorum* density in rosacea. *Int J Dermatol* 1998; 37:421-425.
  35. Ayres S Jr. Rosacea and rosacea-like demodicidosis. *Int J Dermatol* 1987; 26:198-199.
  36. Forton F, Seys B, Marchall JL, Song AM. *Demodex folliculorum* and topical treatment: acaricidal action evaluated by standardized skin surface biopsy. *Br J Dermatol* 1998; 138: 461-466.
  37. Wolf R, Ophir J, Avigad J, Lengy J, Krakowski A. The hair follicle mites (*Demodex spp.*). Could they be vectors or pathogenic microorganisms? *Acta Derm Venereol* 1988; 68: 535-537.
  38. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol* 2007; 157: 474-481.
  39. O' Reilly N, Menezes N, Kavanagh K. Positive correlation between serum immunoreactivity to *Demodex*-associated *Bacillus* proteins and erythematotelangiectatic rosacea. *Br J Dermatol* 2012; 167:1032-1036.
  40. Szkaradkiewicz A, Chudzicka-Strugała I, Karpinski TM, Goslińska-Pawłowska O, Tułeczka T, Chudzicki W et al. *Bacillus oleronius* and *Demodex* mite infestation in patients with chronic blepharitis. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 1020-1025.
  41. Georgala S, Katoulis AC, Kylafis GD, Koumantaki-Mathioudaki E, Georgala C, Aroni K. Increased density of *Demodex folliculorum* and evidence of delayed hypersensitivity reaction in subjects with papulopustular rosacea. *JEADV* 2001; 15:441-444.
  42. Pallotta S, Cianchini G, Martelloni E, Ferranti G, Girardelli CR, Di Lella G et al. Unilateral demodicidosis. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 191-192.
  43. Herron MD, O'Reilly MA, Vanderhooft SL. Refractory *Demodex* folliculitis in five children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 407-411.
  44. Jansen T, Kastner U, Kreuter A, Altmeyer P. Rosacea-like demodicidosis associated with acquired immunodeficiency syndrome. *Br J Dermatol* 2001; 144: 139-142.
  45. Antille C, Saurat JH, Lübke J. Induction of rosaceaiform dermatitis during treatment of facial inflammatory dermatoses with tacrolimus ointment. *Arch Dermatol* 2004; 140: 457-460.
  46. Aşkin U, Seçkin D. Comparison of the two techniques for measurement of the density of *Demodex folliculorum*: standardized skin surface biopsy and direct microscopic examination. *Br J Dermatol* 2010; 162:1124-1126.
  47. Karıncaoglu Y, Tepe B, Kalayci B, Atambay M, Seyhan M. Is *Demodex folliculorum* an aetiological factor in seborrhoeic dermatitis? *Clin Exp Dermatol* 2009 Dec; 34: 516-520.
  48. Gerber PA, Kukova G, Buhren BA, Homey B. Density of *Demodex folliculorum* in patients receiving epidermal growth factor receptor inhibitors. *Dermatology* 2011; 222: 144-147.
  49. Erbagci Z, Erbagci I, Erkiş S. High incidence of demodicidosis in eyelid basal cell carcinomas. *Int J Dermatol* 2003; 42: 567-571.
  50. Nakagawa T, Sasaki M, Fujita K, Nishimoto M, Takaiwa T. *Demodex* folliculitis on the trunk of a patient with mycosis fungoides. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21: 148-150.
  51. Karıncaoglu Y, Esrefoglu Seyhan M, Bayram N, Aycan O, Taskapan H. Incidence of *Demodex folliculorum* in patients with end stage chronic renal failure. *Ren Fail* 2005; 27: 495-499.
  52. Kulac M, Ciftci IH, Karaca S, Cetinkaya Z. Clinical importance of *Demodex folliculorum* in patients receiving phototherapy. *Int J Dermatol* 2008; 47: 72-77.
  53. Hsu CK, Hsu MM, Lee JY. Demodicosis: a clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:453-462.
  54. Ayres S. Pityriasis folliculorum (*Demodex*). *Arch Dermatol Syph* 1930; 21:19-24.



55. Shelley WB, Shelley ED, Burmeister V. Unilateral demodectic rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20:915-917.
56. Pena GP, Andrade Filho JS. Is Demodex really non-pathogenic? *Rev Ins Med Trop Sao Paulo* 2000; 42: 171-173.
57. Gilaberte Y, Frias MP, Rezusta A, Vera-Alvarez J. Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for resistant scalp folliculitis secondary to *Demodex* infestation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:718-719.
58. Fernandez-Flores A, Alija A. Scalp folliculitis with *Demodex*: innocent observer or pathogen? *Braz J Infect Dis* 2009; 13:81-82.
59. Purcell SM, Hayes TJ, Dixon SL. Pustular folliculitis associated with *Demodex folliculorum*. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15:1159-1162.
60. Schaller M, Sander CA, Plewig G. *Demodex* abscesses: clinical and therapeutic challenges. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 272-274.
61. Liu J, Sheha H, Tseng SC. Pathogenic role of *Demodex* mites in blepharitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 505-510.
62. Liang L, Ding X, Tseng SC. High prevalence of *Demodex brevis* infestation in chalazia. *Am J Ophthalmol* 2014; 157: 342- 348.
63. Klemm E, Haroske G, Wollina U. Otitis externa and myringitis due to demodicidosis. *Acta Dermatovenereol Alp Panonica Adriat* 2009;17: 73-76.
64. Hoekzema R, Hulsebosch HJ, Bos JD. Demodicidosis or rosacea: what did we treat? *Br J Dermatol* 1995; 133: 294-299.
65. Hay RJ, Steer AC, Engelman D, Walton S. Scabies in the developing world - its prevalence, complications and management. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 313-323.
66. Jarmuda S, O' Reilly N, Zaba R, Jakubowicz O, Szkaradkiewicz A, Kavanagh K. Potential role of *Demodex* mites and bacteria in the induction of rosacea. *J Med Microbiol* 2012; 61: 1504-1510.
67. Forstinger C, Kittler H, Binder M. Treatment of rosacea- like demodicidosis with oral ivermectin and topical permethrin cream. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 775-777.
68. Persi A, Rebora A. Metronidazole in the treatment of rosacea. *Arch Dermatol* 1985; 121: 307-308.
69. Schmadel LK, Mc Evoy GK. Topical metronidazole: a new therapy for rosacea. *Clin Pharm* 1990; 9: 94-101.